

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 130 024 A1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:

**05.09.2001 Patentblatt 2001/36**(51) Int Cl.7: **C07F 9/54**(21) Anmeldenummer: **01104628.1**(22) Anmeldetag: **23.02.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE TR**

Benannte Erstreckungsstaaten:

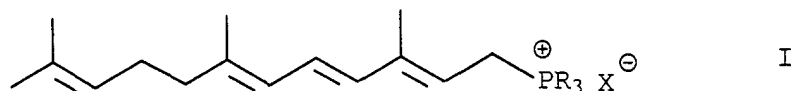
**AL LT LV MK RO SI**(30) Priorität: **02.03.2000 DE 10009459**(71) Anmelder: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT****67056 Ludwigshafen (DE)**

(72) Erfinder:

- **Wegner, Christoph, Dr.**  
**67281 Kirchheim (DE)**
- **John, Michael, Dr.**  
**67245 Lambsheim (DE)**

(54) **Verfahren zur Herstellung von Phosphoniumsalzen**

(57) Verfahren zur Herstellung von Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I,

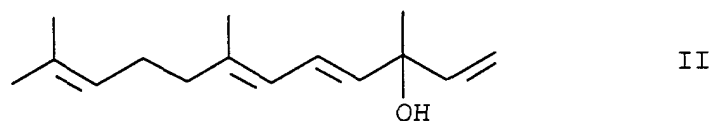


in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R Aryl;

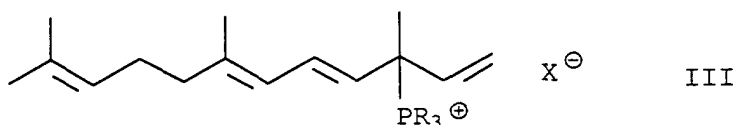
X Anion einer organischen oder anorganischen Säure, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Sulfonsäuren, Phosphorsäure und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansäuren,

durch Umsetzung von 3,7,11-Trimethyldodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol der Formel II



mit Triarylphosphan und organischen oder anorganischen Säuren, ausgewählt aus der o.g. Gruppe, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem zweistufigen Prozeß

a) zunächst ein tertiäres Phosphoniumsalz der Formel III,



in der die Reste R und X die oben genannte Bedeutung haben, bei Temperaturen im Bereich von -20 bis 40°C

EP 1 130 024 A1

herstellt, und

b) das gebildete tertiäre Phosphoniumsalz der Formel III bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 100°C zum primären Phosphoniumsalz der Formel I umlagert.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,7,11-Trimethyldodeca-2,4,6,10-tetraen-1-yl-phosphoniumsalzen.

**[0002]** In der Regel werden die C<sub>15</sub>-Phosphoniumsalze zur Synthese von Carotinoiden aus Vinylcarbinolen durch Reaktion mit Triphenylphosphan und einer starken Säure wie HCl oder H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in protischen Lösungsmitteln hergestellt (siehe z.B. J. Chem. Soc., 1965, 2019-2026). Anders als Vinyl-β-Ionol, ein für die Synthese von Vitamin A und β-Carotin eingesetztes Edukt, läßt sich Vinylpseudoionol als Edukt zur Herstellung von Lycopin unter diesen Standardbedingungen nur mit schlechten Ausbeuten und mit niedrigen E/Z-Selektivitäten zu den entsprechenden C<sub>15</sub>-Phosphoniumsalzen umsetzen.

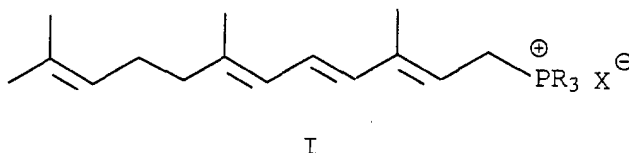
**[0003]** In der EP-A-0 382 067 ist ein Verfahren beschrieben, nach dem C<sub>15</sub>-Phosphoniumsalze niederer Alkansäuren als Zwischenprodukte hergestellt werden, da die genannten Salze starker Säuren grundsätzlich schlechte E/Z-Selektivitäten und bei der folgenden Herstellung von Lycopin geringe Ausbeuten (Nebenprodukte) ergeben. Die Salze der Alkansäuren müssen vor der abschließenden Wittig-Olefinierung in einer aufwendigen Prozedur mittels Anionenaustausch wieder in die Chloride überführt werden. Zur Erzielung eines hohen E/Z-Verhältnisses im Lycopin ist zusätzlich eine Abtrennung von (Z)-Anteilen des Phosphoniumsalzes durch Kristallisation erforderlich.

**[0004]** Die DE-A-27 29 974 offenbart ein Verfahren zur Herstellung wässriger Lösungen von Polyenyltriarylphosphoniumsalzen von starken Säuren in Essigsäure (siehe Beispiel 3), allerdings werden in den Beispielen keine 3,7,11-Trimethyldodeca-2,4,6,10-tetraen-1-yl-phosphoniumsalze genannt.

**[0005]** EP-A-0 895 997 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von C<sub>15</sub>-Phosphoniumsalzen durch Umsetzung von 3,7,11-Trimethyldodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol mit Triarylphosphin und Sulfonsäuren in einem Lösungsmittel. Die mit diesem Verfahren erzielten E/Z-Selektivitäten der C<sub>15</sub>-Phosphoniumsalze sind jedoch noch nicht zufriedenstellend.

**[0006]** Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von C<sub>15</sub>-Phosphoniumsalzen zur Verfügung zu stellen, bei dem 3,7,11-Trimethyldodeca-2,4,6,10-tetraen-1-yl-phosphoniumsalze mit hohem E-Anteil erhalten werden, die beispielsweise bei der Weiterreaktion zu Lycopin hohe E/Z-Selektivitäten ergeben.

**[0007]** Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung von Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I,

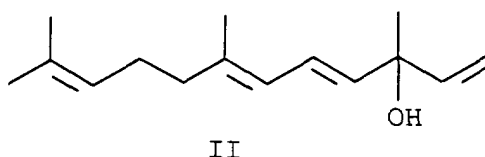


in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R Aryl;

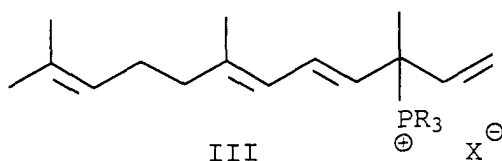
X Anion einer organischen oder anorganischen Säure, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Sulfonsäuren, Phosphorsäure und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansäuren,

durch Umsetzung von 3,7,11-Trimethyldodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol der Formel II



mit Triarylphosphan und organischen oder anorganischen Säuren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Sulfonsäuren, Phosphorsäure und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansäuren, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem zweistufigen Prozeß

a) zunächst ein tertiäres Phosphoniumsalz der Formel III,



in der die Reste R und X die oben genannte Bedeutung haben, bei Temperaturen im Bereich von -20 bis 40°C, bevorzugt im Bereich von -10 bis 20°C, besonders bevorzugt im Bereich von 0 bis 15°C herstellt, und

b) das gebildete tertiäre Phosphoniumsalz der Formel III bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 40 bis 70°C, besonders bevorzugt im Bereich von 42 bis 60°C zum primären Phosphoniumsalz der Formel I umlagert.

**[0008]** Der Alkohol der allgemeinen Formel II (3,7,11-Trimethyldodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol) wird auch als Vinyl- $\Psi$ -ionol oder Vinylpseudoionol bezeichnet und ist z.B. aus J. Chem. Soc. 1965, 2023 oder der EP 382 067 bekannt. Er kann nach bekannten Methoden aus Pseudoionon erhalten werden.

**[0009]** Der in den Formeln I und III für R stehende Begriff Aryl bezeichnet übliche, in Phosphenen und Phosphoniumsalzen vorkommende Arylreste, wie Phenyl, Toluyl, Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, bevorzugt Phenyl.

**[0010]** Unter Halogenwasserstoffsäuren für X sind insbesondere Salzsäure und Bromwasserstoffsäure zu verstehen.

**[0011]** Der Begriff Sulfonsäuren bezeichnet Aryl- und Alkylsulfonsäuren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $C_nH_{2n+1}-SO_3H$  mit  $n = 1$  bis 4,  $Ar-SO_3H$  mit  $Ar =$  Phenyl, Toluyl und  $CF_3-SO_3H$ . Bevorzugte Sulfonsäuren sind Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure.

**[0012]** Der Ausdruck  $C_1-C_6$ -Alkansäuren bezeichnet geradkettige oder verzweigte Carbonsäuren mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure und Isovaleriansäure. Bevorzugte Carbonsäuren sind Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure.

**[0013]** Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Verfahrensschritt a) mit Sulfonsäuren, bevorzugt mit Sulfonsäuren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $C_nH_{2n+1}-SO_3H$  mit  $n = 1$  bis 4,  $Ar-SO_3H$  mit  $Ar =$  Phenyl, Toluyl oder  $CF_3-SO_3H$ , besonders bevorzugt mit Methansulfonsäure oder Ethansulfonsäure in Gegenwart von  $C_1-C_6$ -Alkansäuren, bevorzugt Essigsäure oder Propionsäure, besonders bevorzugt in Gegenwart von Essigsäure als Lösungsmittel durchführt.

**[0014]** Dabei wird in der Regel die Sulfonsäure im Lösungsmittel vorgelegt und der Alkohol zugegeben.

**[0015]** Um hohe E/Z-Selektivitäten zu erzielen ist es bei dieser Vorgehensweise besonders vorteilhaft, wenn mit Essigsäure als Lösungsmittel und mit äquimolaren Mengen der o.g. Sulfonsäuren gearbeitet wird.

**[0016]** Dem Reaktionsgemisch kann gegebenenfalls noch ein inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt werden. Bevorzugte inerte organische Lösungsmittel sind u.a. chlorierte oder aromatische Kohlenwasserstoffe, Ether, Alkohole und Ester, z.B. Hexan, Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Xylol, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether, Tetrahydrofuran, Methanol, Ethanol und Ethylacetat.

**[0017]** Der Primärschritt a) - Synthese des tert. Phosphoniumsalzes - erfolgt je nach Reaktionstemperatur innerhalb von 2 bis 120 Minuten, bevorzugt innerhalb von 10 bis 90 Minuten, besonders bevorzugt innerhalb von 15 bis 60 Minuten.

**[0018]** Die Umlagerung vom tertiären zum primären Phosphoniumsalz im Schritt b) erfolgt je nach Temperatur innerhalb von 5 bis 35 Stunden, bevorzugt 10 bis 30 Stunden, besonders bevorzugt 15 bis 25 Stunden.

**[0019]** Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren läßt sich Vinylpseudoionol der Formel II mit z.B. Methansulfonsäure in Eisessig in Ausbeuten von 95 % und mit einer E/Z-Selektivität von größer 4:1 zum entsprechenden Phosphoniumsalz umsetzen. Z bedeutet hier die Summe aller vorkommenden Z-Isomere: (2Z,6E)+(2E,6Z)+(2Z,6Z).

**[0020]** Das so erhaltene Salz eignet sich direkt für die Wittig-Reaktion mit 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatriendial zur Herstellung von Lycopin, wobei auf zusätzliche Schritte wie Umsalzung oder Anreicherung der E-Komponente durch eine zusätzliche Kristallisation verzichtet werden kann.

**[0021]** Der Vorteil der neuen erfindungsgemäßen Herstellvariante über das tertiäre 3-Phosphoniumsalz liegt u.a. in der Erzielung signifikant höherer E/Z-Verhältnisse. Während man bei einer Reaktion im Temperaturbereich von 60 bis 80°C - gemäß EP-A-0 895 997 - im System Essigsäure/Methansulfonsäure/Triphenylphosphan eine E/Z-Selektivität von 3,6 bis 3,7:1 erzielt, werden nach der neuen Methode E/Z-Selektivitäten von größer 4:1, bevorzugt 4 bis 5:1, besonders bevorzugt 4,1 bis 4,4:1 erreicht.

**[0022]** Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens sind deutlich höhere Ausbeuten, die um 5 bis 10% höher liegen als bei den vergleichbaren einstufigen Verfahrensvarianten, die bei höherer Temperatur durchgeführt

wurden. Damit verbunden ist auch eine deutlich geringere Bildung von Nebenprodukten (insbesondere die Bildung von Hydroxy- und Acetoxy-Additionsprodukten).

**[0023]** Diese Additionsprodukte reagieren ebenso wie das gewünschte Wertprodukt (3,7,11-Trimethyldodeca-2,4,6,10-tetraen-1-yl-phosphoniumsalz der Formel I) in der bereits eingangs genannten Wittig-Reaktion zu den entsprechenden Lycopin-Analoga und können nur schwer vom Endprodukt Lycopin abgetrennt werden.

**[0024]** Anhand der folgenden Beispiele soll das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert werden.

#### Beispiel 1

**[0025]** In einem 1L-Reaktor wurde eine Mischung aus Triphenylphosphan (58 g, 217 mmol), Essigsäure (280 g) und Methansulfonsäure (16,3 g, 170 mmol) bei 10°C vorgelegt. Unter Rühren wurde innerhalb von einer Stunde Vinylpseudoionol (37,4 g, 170 mmol) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 10°C wurde die Reaktionsmischung per HPLC analysiert. Vinylpseudoionol hatte sich zu 95% zum 3-Phosphoniumsalz und zu 5% zum 1-Phosphoniumsalz umgesetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 20 h auf 45°C erwärmt. Nach HPLC hatte sich das 3-Phosphoniumsalz vollständig in das 1-Phosphoniumsalz umgelagert. Das E/Z-Verhältnis in der Essigsäure-Lösung betrug 4,2:1. Die HPLC-Analyse ergab eine Ausbeute von 95%.

#### Beispiel 2

**[0026]** In einem 1 L-Reaktor wurde eine Mischung aus Triphenylphosphan (58 g, 217 mmol), Essigsäure (280 g) und p-Toluolsulfonsäure Hydrat (32,3 g, 170 mmol) bei 10°C vorgelegt. Unter Rühren wurde innerhalb von einer Stunde Vinylpseudoionol (37,4 g, 170 mmol) zugetropft. Nach 30 min Rühren wurde für 20 h auf 45°C erwärmt.

**[0027]** Die HPLC-Analyse ergab folgende Ergebnisse: E/Z-Verhältnis in der Essigsäure-Lösung: 4,3:1; Ausbeute: 95%.

#### Beispiel 3

**[0028]** In einem 1 L-Reaktor wurde eine Mischung aus Triphenylphosphan (58 g, 217 mmol), Essigsäure (280 g) und Phosphorsäure, 85% (19,6 g, 170 mmol) bei 10°C vorgelegt. Unter Rühren wurde innerhalb von einer Stunde Vinylpseudoionol (37,4 g, 170 mmol) zugetropft. Nach 30 min Rühren wurde für 20 h auf 45°C erwärmt.

**[0029]** Die HPLC-Analyse ergab folgende Ergebnisse: E/Z-Verhältnis in der Essigsäure-Lösung: 4,2:1; Ausbeute: 95%.

#### Beispiel 4

**[0030]** In einem 1 L-Reaktor wurde eine Mischung aus Triphenylphosphan (58 g, 217 mmol), Essigsäure (280 g) und Schwefelsäure (16,7 g, 170 mmol) bei 10°C vorgelegt. Unter Rühren wurde innerhalb von einer Stunde Vinylpseudoionol (37,4 g, 170 mmol) zugetropft. Nach 30 min Rühren wurde für 20 h auf 45°C erwärmt.

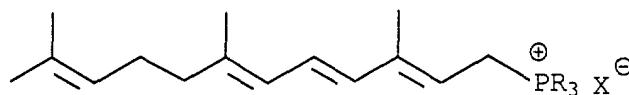
**[0031]** Die HPLC-Analyse ergab folgende Ergebnisse: E/Z-Verhältnis in der Essigsäure-Lösung: 4,1:1; Ausbeute: 95%.

#### Beispiel 5

**[0032]** In einem 1L-Reaktor wurde eine Mischung aus Triphenylphosphan (58 g, 217 mmol), Essigsäure (280 g) und Methansulfonsäure (16,3 g, 170 mmol) bei 70°C vorgelegt. Unter Rühren wurde innerhalb von 10 min Vinylpseudoionol (37,4 g, 170 mmol) zugetropft. Nach weiteren 30 min Rühren bei 70°C wurde die Reaktionsmischung per HPLC analysiert. Das E/Z-Verhältnis in der Essigsäure-Lösung betrug 3,7:1. Quantitative HPLC ergab eine Ausbeute: 91%.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I,



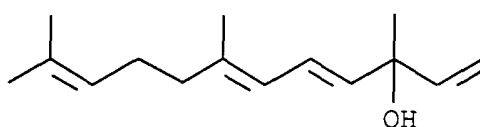
I

in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R Aryl;

X Anion einer organischen oder anorganischen Säure, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Sulfonsäuren, Phosphorsäure und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansäuren,

durch Umsetzung von 3,7,11-Trimethyldodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol der Formel II

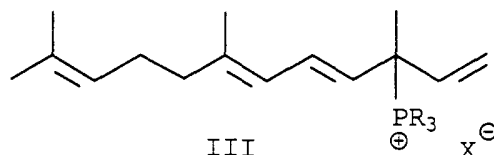


II

mit Triarylphosphan und organischen oder anorganischen Säuren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Sulfonsäuren, Phosphorsäure und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansäuren,

**dadurch gekennzeichnet**, daß man in einem zweistufigen Prozeß

a) zunächst ein tertiäres Phosphoniumsalz der Formel III,



III

in der die Reste R und X die oben genannte Bedeutung haben, bei Temperaturen im Bereich von -20 bis 40°C herstellt, und

b) das gebildete tertiäre Phosphoniumsalz der Formel III bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 100°C zum primären Phosphoniumsalz der Formel I umlagert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Herstellung des tertiären Phosphoniumsalzes der Formel III im Verfahrensschritt a) bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 15°C erfolgt.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umlagerung des tertiären Phosphoniumsalzes der Formel III im Verfahrensschritt b) bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 60°C erfolgt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung im Verfahrensschritt a) mit Sulfonsäuren in Gegenwart von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansäuren durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung mit Sulfonsäuren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-SO<sub>3</sub>H mit n = 1 bis 4, Ar-SO<sub>3</sub>H mit Ar = Phenyl, Toluyl oder CF<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>H

## EP 1 130 024 A1

in Gegenwart von Essigsäure oder Propionsäure durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung mit Methansulfonsäure oder Ethansulfonsäure in Gegenwart von Essigsäure durchführt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zu Herstellung von Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I mit einer E/Z Selektivität von größer 4:1.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 01 10 4628

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
D,Y	EP 0 895 997 A (BASF AG) 10. Februar 1999 (1999-02-10) * das ganze Dokument *	1-7	C07F9/54
D,Y	EP 0 382 067 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 16. August 1990 (1990-08-16) * das ganze Dokument *	1-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			C07F
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>25. Juni 2001</b>	Prüfer <b>Beslier, L</b>
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : mündliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P04009)



**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 10 4628

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

25-06-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 895997 A	10-02-1999	DE 19734446 A	11-02-1999
		JP 11130787 A	18-05-1999
		US 6187959 B	13-02-2001
EP 382067 A	16-08-1990	AT 131170 T	15-12-1995
		DE 59009933 D	18-01-1996
		DK 382067 T	22-01-1996
		JP 2235894 A	18-09-1990
		JP 2553212 B	13-11-1996
		US 5166445 A	24-11-1992
		US 5208381 A	04-05-1993

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82